

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :
(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

2 257 270

22072800802
P1P Fr 2257270

A1

DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION

(21)

N° 74 00914

(64) Acides et sels (α et β) N-acyl-aspartyl-glutamiques, procédé de préparation et applications.(61) Classification internationale (Int. Cl.²). A 61 K 27/00; C 07 C 103/52.

(22) Date de dépôt 11 janvier 1974, à 14 h 12 mn.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — «Listes» n. 32 du 8-8-1975.

(71) Déposant : Société dite : SOCIÉTÉ FERLUX et SOCIÉTÉ ORSAN, résidant en France.

(72) Invention de :

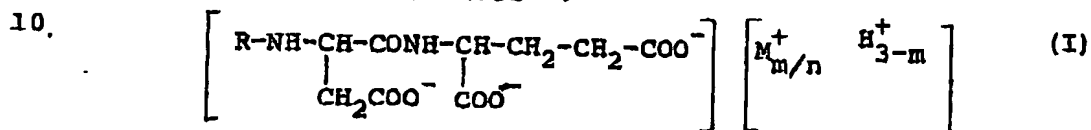
(73) Titulaire : Idem (71)

(74) Mandataire : Cabinet Guerbileky, S.A. Fedit-Loriot, 38, avenue Hoche, 75008 Paris.

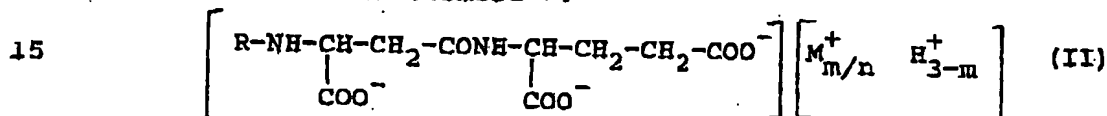
La présente invention concerne de nouveaux composés constitués par des acides et des sels N-acyl (α et β)-aspartyl glutamiques, de configuration L ou D-L, et leur emploi dans la préparation de médicaments. Elle concerne notamment un procédé de préparation des acides N-acyl(α et β)-aspartyl glutamiques et de leurs sels.

Les nouveaux composés selon l'invention sont constitués par les acides et les sels N-acyl (α et β)-aspartyl glutamiques représentés par les formules respectives générales (I) et (II) :

Pour la forme isomère α :



Pour la forme isomère β :



dans lesquelles :

- M représente un cation de valence n, pouvant être :

20 . soit un cation métallique, notamment un cation d'un métal alcalin, tel que le lithium, le sodium, le potassium, ou un cation d'un métal alcalino-terreux, tel que le magnésium, le strontium, le calcium;

25 . soit un cation de composés organiques, au nombre de ceux-ci notamment : les amino-alcools tels que le diméthylaminoéthanol, le diéthylaminoéthanol, les ammoniums quaternaires du type des bêtaines ou des choline, en particulier la bétaine ou la choline elles-mêmes ou l'acétylcholine, les amino-acides tels que la lysine, l'ornithine, ou l'arginine

30 - R représente un groupement acyle,

- La valeur de m varie de 0 à 3 selon le nombre de fonctions carboxyliques salifiées, mais n'est pas nulle lorsque R est un radical acétyle.

35 Conformément à la présente invention, les acides et les sels peuvent se présenter, soit sous la forme α correspondant à la première formule précitée (I), soit sous la forme β représentée par la deuxième formule (II), soit sous la forme d'un mélange dans un rapport bien défini desdites formes α et β .

Les cristaux d'anhydride N-acétyl-L-aspartique sont isolés du milieu réactionnel par filtration, lavés au dichloro-1,2-éthane puis séchés sous vide.

Caractéristiques physiques du produit :

- 5 - F (Kofler) = 180°C
 - $(\alpha)_{20}^D$ = -48° (C = 2,5 dans l'anhydride acétique).

b) Condensation peptidique.

Dans un réacteur de 1000 ml muni d'un agitateur et d'une ampoule à brome, d'un entonnoir à solide et d'une électrode
 10 reliée à un pHmètre, on introduit successivement 147 g (1 mole) d'acide L-glutamique, 900 ml³ d'eau déminéralisée sous bonne agitation, puis 82 g (1 mole) d'une solution de soude à 49% pour amener le pH du milieu à 7,7 environ. Le mélange réactionnel est refroidi à 0°C par un bain de saumure et on ajoute en
 15 15 minutes, par petites portions, 157 g (1 mole) d'anhydride N-acétyl-L-aspartique cristallisé et, simultanément, par l'ampoule à brome, 167 g d'une solution de soude à 49% avec 200 g de glace pour maintenir la température entre 0°C et +5°C (l'addition des réactants doit être effectuée de telle sorte que le
 20 pH soit maintenu entre 6 et 8), de façon à obtenir, en fin d'addition, un milieu réactionnel dont le pH avoisine 7,30.

L'agitation du milieu réactionnel est continuée pendant 2 h. Concentrer ensuite la solution sous un vide de 20 mm de mercure à une température inférieure à 50°C.

25 Caractéristiques physiques de la solution aqueuse obtenue contenant 53% de produit :

- pH 20°C = 7,40
 - $(\alpha)_{20}^D$ = -11,6° (après acidification par HCl).

30 Analyse : $C_{11}H_{13}N_2O_8Na_3$

| | C % | H % | N % | Na % |
|-----------|-------|------|------|-------|
| théorie : | 35,69 | 3,54 | 7,56 | 18,63 |
| trouvé : | 35,56 | 3,33 | 8,00 | 18,66 |

EXEMPLE 2

35 N-propionyl-(α et β)-aspartyl glutamates de potassium.

On opère selon le procédé décrit dans l'exemple 1, en utilisant le glutamate de potassium. Celui-ci est obtenu en neutralisant, sous refroidissement, 486 g d'acide glutamique solubilisé dans 2750 ml d'eau déminéralisée, par 383,7 g de potasse en

2257270

pastilles à 85%.

Amener la température du mélange réactionnel à 0°C et ajouter sous bonne agitation et par petites portions, 510 g d'anhydride N-propionyl-aspartique. La température du milieu réactionnel est maintenue entre 0° et +2°C pendant les 15 premières minutes par addition de glace.

Le pH est maintenu entre 6 et 8 par addition progressive de 680 g d'une solution aqueuse de potasse à 50%. L'addition des réactants dure environ 30 minutes, le pH du milieu est de 7,50. Le rendement en produit peptidique N-acylé, calculé sur le produit lyophilisé, est de 97% par rapport à la quantité de glutamate de potassium de départ.

Les N-propionyl-(α et β)-aspartyl-glutamates de potassium isolés par lyophilisation se présentent sous forme d'une poudre blanche contenant 11% d'eau.

Analyse : $C_{12}H_{15}N_2O_8K_3$

| | C % | H % | N % | K % |
|-----------|-------|------|------|-------|
| théorie : | 33,32 | 3,49 | 6,47 | 27,12 |
| trouvé : | 33,27 | 3,50 | 6,47 | 26,85 |

EXEMPLE 3

N-butyryl-(α et β)-aspartyl-glutamates de lithium.

Dans un réacteur de 5000 ml muni d'une ampoule à brome, d'un dispositif d'agitation, d'un entonnoir à solide et d'une électrode reliée à un pHmètre, on introduit successivement 707,7 g d'acide glutamique, 625 ml d'eau déminéralisée et 407 g de lithine ($Li OH, H_2O$) (pH : 7,6). Refroidir à 0°C et ajouter sous agitation, 196,5 g d'anhydride N-butyryl-aspartique par petites portions en l'espace de 30 minutes et 250 g de glace. Le pH du milieu réactionnel est maintenu à 7,25 par addition progressive de 850 g de solution aqueuse de lithine à 15%.

Par lyophilisation les N-butyryl-(α et β)-aspartyl-glutamates de lithium se présentent sous forme d'une poudre blanche contenant 13,40% d'eau.

Analyse : $C_{13}H_{17}N_2O_8Li_3$

| | C % | H % | N % | Li % |
|-----------|-------|------|------|------|
| théorie : | 44,60 | 4,89 | 8,00 | 5,95 |
| trouvé : | 44,98 | 4,73 | 8,22 | 5,98 |

Analyse : $C_{26}H_{42}N_8O_{14}$

| | C % | H % | N % |
|-----------|-------|------|-------|
| théorie : | 45,21 | 6,13 | 16,22 |
| trouvé : | 45,18 | 6,28 | 15,90 |

EXEMPLE 10

Acides (α et β) N-butyryl-aspartyl-glutamiques.

Leur préparation s'effectue selon le procédé décrit au début de l'exemple 7 par percolation sur résine cationique des sels de lithium préparés dans l'exemple 3.

Ces acides isolés du milieu aqueux, soit par lyophilisation, soit par atomisation, se présentent sous forme de poudre.

Analyse : $C_{13}H_{20}N_2O_8$

| | C % | H % | N % |
|-----------|-------|------|------|
| théorie : | 46,99 | 6,07 | 8,43 |
| trouvé : | 46,12 | 6,10 | 8,07 |

EXEMPLE 11

N-acétyl-(α et β)-aspartyl-glutamates de diméthylaminoéthanol (composé n° 4).

Ces sels sont obtenus par salification, en présence de diméthylaminoéthanol à 0°C, du sirop de densité $d_4^{20} = 1,269$ obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 7.

On ajoute 24 g de diméthylaminoéthanol en solution dans 60 ml d'eau déminéralisée à 43,9 g de ce sirop. Le pH de la solution saline obtenue est 5,90, sa teneur en azote est égale à 5,90%, sa concentration en sel est de 48%.

Pouvoir rotatoire (solution acidifiée de concentration 5%) : $(\alpha)_{20}^D = -7,20^\circ$.

Analyse : $C_{23}H_{49}O_{11}N_5$

| | C % | H % | N % |
|-----------|-------|------|-------|
| théorie : | 48,58 | 8,68 | 12,32 |
| trouvé : | 48,10 | 8,40 | 12,29 |

EXEMPLE 12

N-acétyl-(α et β)-aspartyl-glutamates de diéthylaminoéthanol.

On opère selon le procédé décrit dans l'exemple 11 en utilisant le diéthylaminoéthanol. La solution obtenue possède les caractéristiques suivantes :

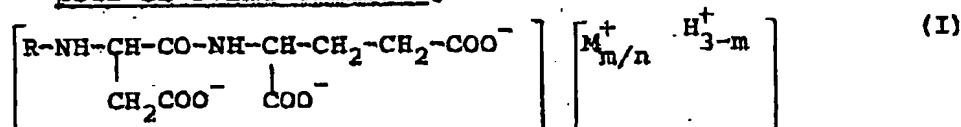
pH = 6,5 ; N% total = 5,50

Concentration = 51% de sel, que l'on isole par lyophilisation.

REVENDICATIONS

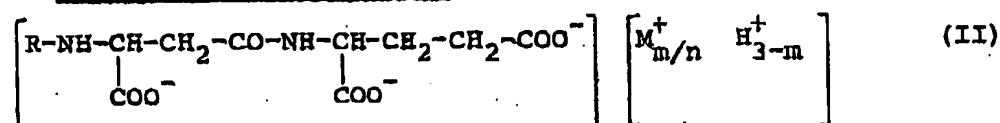
- 1.- Nouveaux composés, notamment à usage pharmaceutique, caractérisés en ce qu'ils sont constitués par les acides et les sels α et β N-acyl-aspartyl glutamiques de configuration L ou D-L représentés par les formules générales respectives suivantes :

pour la forme isomère α :



10

pour la forme isomère β :



15 dans lesquelles :

- M représente un cation de valence n, pouvant être :

- . soit un cation métallique
- . soit un cation de composé organique tel que :
un amino-alcool
un amino-acide

20

- un composé à ammonium quaternaire tel une bétaine ou une choline
- R représente un groupement acyle
- m peut varier de 0 à 3 selon le nombre de fonctions carboxyliques salifiées, mais m n'est pas nul lorsque R est un radical acétyle.

25

2.- Nouveaux composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que le radical acyle précité est plus particulièrement un radical formyle, propionyle, isopropionyle, butyryle, isobutyryle, ou tertibutyryle.

30

3.- Nouveaux composés selon la revendication 1 ou 2, caractérisés en ce que, m n'étant pas nul, le cation du sel précité est un cation métallique choisi parmi les métaux alcalins, notamment le lithium, le sodium, le potassium, ou les métaux alcalino-terreux, notamment le magnésium, le calcium, le strontium, ou une base organique choisie parmi les amino-alcools tels que le diméthyl-aminoéthanol, le diéthylaminoéthanol, ou les amino-acides tels

35

que la lysine, l'arginine, l'ornithine, ou les ammonium quaternaires tels que la bétaine, la choline ou l'acétylcholine.

4.- Nouveaux composés selon la revendication 3, caractérisés en ce que R est un groupe acétyle.

5.- Nouveaux composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisés en ce qu'ils sont constitués par les formes isomères α et/ou β de configuration L ou D-L des composés suivants:

- N-acétyl-aspartyl-glutamate de sodium,
- 5 - N-acétyl-aspartyl-glutamate de lysine,
- N-acétyl-aspartyl-glutamate d'arginine,
- N-acétyl-aspartyl-glutamate d'ornithine,
- N-acétyl-aspartyl-glutamate de bétaïne,
- N-acétyl-aspartyl-glutamate de diméthylaminoéthanol,
- 10 - N-acétyl-aspartyl-glutamate de diéthylaminoéthanol,
- N-acétyl-aspartyl-glutamate de choline,
- N-acétyl-aspartyl-glutamate de lithium,
- N-acétyl-aspartyl-glutamate d'acétylcholine,
- N-acétyl-aspartyl-glutamate de calcium,
- N-acétyl-aspartyl-glutamate de magnésium,
- N-propionyl-aspartyl-glutamate de potassium,
- 15 - N-butyryl-aspartyl-glutamate de lithium,
- Acide N-butyryl-aspartyl-glutamique.

6.- Application comme médicament des sels ou acides selon l'une quelconque des revendications 1 à 5.

- 7.- Procédé de préparation des composés présentant les formules I et II de la revendication 1, y compris les acides N-acétyl-
20 (α et β)-aspartyl-glutamiques, caractérisé en ce qu'il comporte la réaction, en milieu solvant polaire tel que l'eau, d'un sel de l'acide glutamique sur l'anhydride de l'acide N-acyl-aspartique correspondant de façon à obtenir une solution aqueuse de sels de
25 formule I ou II.

- 8.- Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce que le sel de l'acide glutamique utilisé est un sel métallique, et de préférence un sel alcalin ou alcalino-terreux, notamment : glutamate de sodium, glutamate de potassium, glutamate de lithium,
30 glutamate de magnésium, glutamate de calcium, glutamate de strontium.

- 9.- Procédé selon la revendication 7 ou 8, caractérisé en ce que la réaction précitée est effectuée à un pH compris entre 5 et 9 et à une température comprise entre -5 et +25°C, et plus précisément un pH voisin de la neutralité compris entre 6 et 8 et une température voisine de 0°C.
35

10.- Procédé selon l'une quelconque des revendications 7 à 9, caractérisé en ce qu'on utilise des proportions sensiblement

stoechiométriques d'acide glutamique sous forme de sel et d'anhydride N-acyl-aspartique, de préférence à des concentrations comprises entre 0,5 et 1,5 moles/litre pour chacun de ces réactants.

11.- Procédé selon l'une quelconque des revendications 7 à 10, caractérisé en ce qu'on forme préalablement à l'addition de l'anhydride N-acyl-aspartique une solution aqueuse du glutamate précité et en ce qu'on ajoute progressivement la base correspondante audit glutamate au fur et à mesure de l'addition dudit anhydride, de façon à obtenir et à maintenir le pH à une valeur comprise entre 6 et 8.

12.- Procédé selon l'une quelconque des revendications 7 à 11, caractérisé en ce qu'on obtient le mélange des sels des acides N-acyl- α -aspartyl-glutamiques et des acides N-acyl- β -aspartyl-glutamiques, en concentrant leur solution par évaporation à sec sous vide ou par lyophilisation, ou par atomisation.

13.- Procédé selon l'une quelconque des revendications 7 à 11, caractérisé en ce que le mélange des sels obtenus est purifié par un traitement sur résine échangeuse d'ions et/ou filtration sur gel moléculaire.

14.- Procédé selon l'une quelconque des revendications 7 à 13, caractérisé en ce que l'on soumet les sels obtenus à un échange cationique pour obtenir les acides N-acyl- α -aspartyl glutamiques et N-acyl- β -aspartyl-glutamiques.

15.- Procédé selon la revendication 14, pour la préparation des sels d'amino-alcools, d'amino-acides, ^{ou de choline,} de bêtaïnes, caractérisé en ce que l'on salifie les acides N-acyl- α -aspartyl-glutamiques et N-acyl- β -aspartyl-glutamiques par le cation de composé organique correspondant.

16.- Procédé selon l'une quelconque des revendications 7 à 15, caractérisé en ce que, pour obtenir une forme enrichie en isomère α ou β des acides ou des sels préparés, on soumet leurs solutions à une cristallisation fractionnée.

17.- Composés tels qu'obtenus par le procédé selon l'une quelconque des revendications 7 à 16.

18.- Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle renferme comme principe actif au moins un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 ou 17, associé à un véhicule inerte pharmaceutiquement acceptable.

19.- Composition selon la revendication 18, présentant en particulier une action élective sur le système nerveux central, et éventuellement d'autres activités, notamment sur l'appareil cardio-vasculaire, destinée notamment au traitement de la fatigue
5 cérébrale, des états de choc, des états asthéniques, des états dépressifs, des difficultés de mémorisation, des difficultés d'adaptation consécutives aux efforts répétés.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.